

İNVAZİV ASPERGİLLOZİS: OTOPSİ OLGUSU

Nusret ERDOĞAN¹, Yasemin AKIN EKMEKÇİOĞLU², Ömer ERDOĞAN³

Hiperbilirubinemi ve sepsis ön tanısı ile takip edilirken exitus olan altı günlük kız bebek. Aile anamnezinde, iki kardeş (15 aylık ve 20 günlük iken) ateş ve sarılık bulguları ile kaybedilmiştir. Otopside; yaygın ikterik görünüm, akciğerlerde solid, parlak pembe, kanamalı alanlar, karaciğer ve timusta sarı renkli görünüm mevcuttu. Mikroskopide; nekrotizan pnömoni, karaciğerde sekonder kolestaz, timusta involusyon ve lenfosit kaybı saptandı. İmmün yetmezlik zemininde, akciğerlerde fulminant invaziv aspergillozis (İA) olgularında etyolojik faktörlerin varlığı için klinik ve laboratuvar çalışmaların derinleştirilmesinin önemini vurgulamak istedik.

A CASE OF INVASIVE ASPERGILLOSIS: AUTOPSY FINDINGS

We report a six-day-old girl newborn who died during monitoring with an initial diagnosis of hyperbilirubinemia and sepsis. Family history revealed that another two siblings died with manifestations of fever and jaundice at the age of 15 months and 20 days, respectively. Autopsy examination showed widespread icteric appearance, solid, bright pink, and hemorrhagic areas in the lungs, and yellowish appearance in the liver and thymus. Microscopic study showed necrotizing pneumonia, cholestasis in the liver, and involution and loss of lymphocytes in the thymus. We emphasize the need for further clinical and laboratory studies to seek for etiologic factors in cases of fulminant invasive aspergillozis in the lungs developing on the basis of immune deficiency.

Aspergillozis (A), aspergillus grubundan monomorfik mycelyal mantarların neden olduğu hastalık grubudur. Aspergillus Fumigatus, A. Flavus, A. Niger, A. Nidulans, A. Terraus pediatrik enfeksiyonlarda görülür. Dünyanın her yerinde değişik ortamlarda sık bulunan, sporları kolayca izole edilen, saprofitik mantarlardır. Özellikle organik madde içeren toprakta, çürümüş bitkilerde ve depolanmış samanda kolayca ürer. Birçoğu hastane ortamında kontaminasyon yapabilir ve hastane havasında kolayca izole edilir. Enfeksiyonu sporların hava yolu inhalasyonu ile başlar, üst ve alt solunum yollarında kolonize olur. Kutanoz enfeksiyonları da sık olup yara kontaminasyonu, intradermal inokulasyon ve/veya hematojen yayılım gösterebilir. Hastalık sindirim yolu ile de gelişebilir (2,10).

Aspergillus ilişkili hastalıklar:

- Ig E bağlı hipersensitivite sendromlarında (allerjik bronkopulmoner aspergillozis).
- Saprofitik (noninvaziv) hastalık paterni örn: aspergillom.
- İnvaziv patern
- Granümatöz (tüberkuloid) pulmoner aspergillozis (1,2,5).

İnvaziv aspergillozis (İA), immünsuprese çocuklarda kliniklerde ve hastane çevresi yerleşim alanlarında, konidia solunması ile oluşur ve hematojen yayılım gösterilebilir. Çoğunlukla uzamış granülositopenili konaklarda fırsatçı mantarlar içinde kandida'dan sonra ikinci sıklıkla görülmektedir (1,2,8,10).

İA vasküler yapılarda hif infiltrasyonu, tromboz ve fokal nekroz ile karakterizedir. Primer İA solunum sistemi ve deri gibi sporların üreyeceği alanlarda görülür. Sinonazal, pulmoner, kutanoz hastalık en sık görülenlerdir. İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA) en sık aspergillus enfeksiyon şeklidir. İmmün baskılanmış çocuklarda açıklanamayan ateş ve nötropeni ile başlar. Normal ve immün kompetan konakta ateş, öksürük, dispne ve plöritik göğüs ağrısı semptomları verir. Grafide nodüler infiltratlar vardır. Akciğer lezyonları nekrotizan pnömoni ve buna eklenen hemorajik infarktlerdir. Makroskopik olarak iyi sınırlı (gri fokus+hemorajik sınır) yuvarlak hedef lezyonlar görülür. Bu alanlarda 5-10 mikron kalınlıkta 45 derece açılı dallanma gösteren septalı hifler, özellikle gümüş boyasıyla saptanır. Bu bulgular biyopsi materyali, daha az olarak da balgam ve BAL mayii kültürleri ile desteklenir.

Tedavide sistematik Amphotericine B+ etyolojiye yönelik tedavi ve son zamanlarda Itroconazole uygulanmaktadır (1,2,4,8).

OLGU

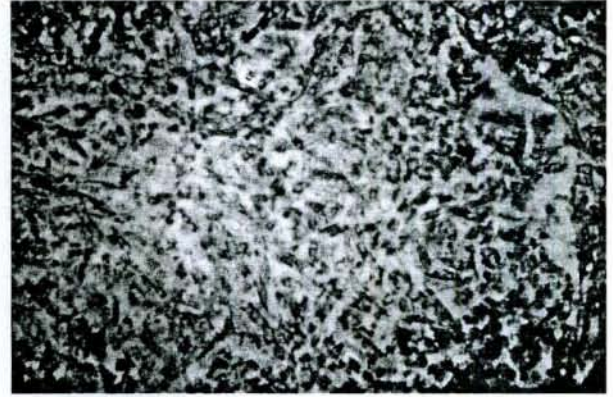
Yirmi altı yaşındaki annenin 4. gebeliğinden doğan canlı kız bebek, doğum APGAR' 10 bulunmuş. Anamnezde ilk gün emdikten sonra kusması olmuş, 30. saatte yüksek ateş ve sararma başlamış. Bu bulgularla hastanemiz çocuk kliniğine başvuran hastanın fizik muayenesinde; turgor tonus bozulmuş, emme zayıf, rektal ateş 39.4°C, inlemeli solunum görülmüş. Yeni doğan refleksleri (+), akciğer sesleri doğal saptanmış. Hct %80 (kapiller), total bilirubin 9 mg/dl (32 saat'lik) bulunmuş. Anamnezde akraba evliliği yoktu, anne ve bebek kan grupları 0 RH (+) idi. Soy geçmişinde; Annenin 1. gebeliği abortus ile sonlanmış, 2. kardeş 15 aylık, 3. kardeş 20 günlük iken yüksek ateş ve sarılık sonrası kaybedilmiş. Hiperbilirubinemi ve hiperviskozite ön tanularıyla yatırılarak tedaviye başlandı. Ağırlık 3000 gr, boy 50 cm, baş çevresi 35 cm idi. Laboratuvar bulguları: TB 13.30 mg/dl, direkt bilirubin 1.37 mg/dl, indirekt 11.93 mg/dl, SGOT 13.48 U/L, SGPT 323 U/L, Alkalen fosfataz 414 U/L, Ca⁺⁺ normal (8.31 mg/dl), WBC 14.800/mm³ Hb 16.3 gr/dl, RBC 5.370.000/mm³, Hct %51 olarak bulundu. 5 gün Cefotaxime 2x150 mg IU, Ampicilin+sulbaktam 2x150 mg/İU antibiyoterapi kullanıldı. Göbek, boğaz ve gaita kültür sonuçlarında üreme olmadığı bildirildi. Periferik yaymada: parçalı %62, çomak %28 lenfosit %10 saptandı. 4. günde akciğerlerde dinlemekle kaba raller alındı, aspirasyon uygulandı, yeşil renkli kusma görüldü. 6. gün nazogastrik sondada sindirilmiş kan varlığı, genel durumda ileri derecede bozulma, spontan solunum kaybı üzerine yapılan resussitasyona yanıt alınamadı ve exitus oldu.

Otopsi bulgularında: Yaygın ikterik görünüm, ağız-burun ve anal kanalda hemorajik mayi varlığı, her iki kol ve topukta pikür izleri olan 3000 gr ağırlığında kız bebek cenaze. Makroskopisinde; büyük damarların intimasında koyu ikterik boyanma, solunum yollarında siyah renkli mide içeriği, akciğerlerde yaygın kanama. Kesitlerde solid pembe, parlak görünüm. Sindirim sisteminde yaygın submukozal kanamalar, safra yolları açık, karaciğerde hafif ikterik boyanma, dalakta hiperemi, timusta sarı renkli görünüm vardı.

Mikroskopisinde: akciğerlerde nekrotizan pnömoni, hemorajik infarkt ve bazı alanlarda belirgin aspergillus infiltrasyonu saptandı (Şekil 1, 2). Karaciğerde perivenüler hepatositlerde, intralobuler alanlarda ve bazı safra kanallüküllerinde sarı pigment granülleri görüldü (sepsise bağlı intrahepatik kolestaz bulguları). Timus kesitlerinde Hassal cisimleri belirgin,



Şekil 1. İnvaziv pulmoner aspergillozis: Nekrotizan hemorajik pnömoni alanları (H-Ex100).



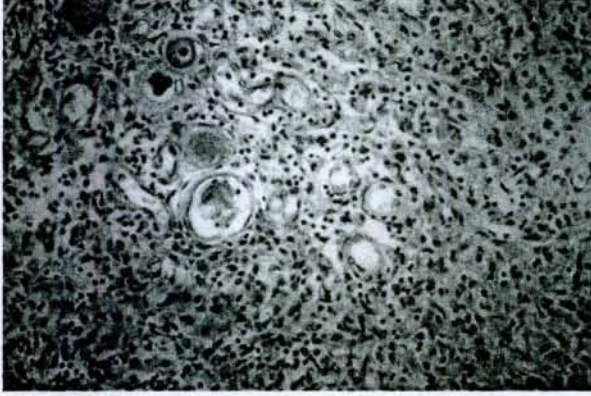
Şekil 2. Nekrotik vasküler duvarda septalı aspergillus hif ve sporları (Retikülin x 400).

seyrek lenfosit varlığı ve epitelyal timus görünümü izlendi (Şekil 3). Lenf düğümlerinde ileri derecede lenfosit azlığı ve folikül yapılarında kaybolma mevcuttu (Şekil 4).

Bu bulgularla olguya invaziv pulmoner aspergillozis, lenforetiküler sistemde lenfosit kaybı, timusta orta derecede involüsyon (sekonder atrofi?, immun yetmezlik?), intrahepatik kolestaz, diğer organlarda hipoksi tanısı verildi. Ölümün akciğerlerde yaygın hemorajik nekroz sonucu respiratuar yetmezlik ile geliştiği sonucuna varıldı.

TARTIŞMA

Dört ana fırsatçı patojen fungus vardır. İkiisi yeast formu (Kandida ve kriptokokus) ve diğer ikisi mycelial form (aspergillus ve mucor). Bunların hepsi hayatı tehdit eden invaziv enfeksiyon riski taşır (9). Fungal enfeksiyonların maternal-fetal bariyerleri geçmesi zordur. Bu nedenle seyrek görülür. Enfekte amniotik sıvı-



Şekil 3. Timusta ileri derecede lenfosit azlığı (H-E x 200).



Şekil 4. Lenf bezi kesitlerinde follikül patern kaybı, lenfosit azlığı (H-E x 100).

dan kazanılmış pulmoner blastomikozis yeni doğanda görülebilir. Neonetal fungal pnömoni oldukça nadirdir. Sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak bildirilmektedir (11). Geniş spektrumlu antibiotiklerin sık kullanımı çoğu hastada normal bakteriel florayı inhibe eder. Bu da fungusların kolonizasyonuna yol açar. Her ne kadar kandida fırsatçı mantarların en sık görüleni ise de bazı çalışmalarda pulmoner enfeksiyon nedeni olarak aspergillusun kandida kadar hatta daha sık etken olduğu bulunmuştur (6).

Neonatal aspergillozis, yeni doğanların immun sisteminin erişkinlere ve büyük çocuklara göre daha zayıf olmasına rağmen, nadir görülmektedir. Postmortem tanınan yaygın mikotik enfeksiyon gibi tanımlanmaktadır. Literatürde 1985 yılına kadar sadece dokuz olgu bildirilmektedir. Bunların yedisinde pulmoner enfeksiyon mevcut olup bir kısmında antibiotik kullanımı, prematürite koşulları mevcuttur. Tanı nekropsi ve kültürle yapılmıştır (10). Antemortem tanı oranı %25'tir (3,4). 2315 nekropsi çalışmasında 32 İA olgusunun (%1,4) sekizinde aspergillus yaşam sırasında izole edilmiştir (3). Aspergillus giriş yolu genellikle respiratuardır. İntrauterin aspergillus olgusu hiç rapor edilmiştir (7).

Aspergillus ve mucormycosis (Zygomycet) yenidoğan yoğunbakımı uzamış olgularda nasokomial enfeksiyon olarak görülebilmektedir. Uzamış intravenöz beslenmede de sistemik enfeksiyonun bir kısmı şeklinde pulmoner aspergillus gelişebilmektedir (11). Yenidoğan döneminde mantar kuşkusu verilmediğinden kültürde çalışılmamakta ve tanı sıklığı düşük kalmaktadır. Olgumuzun akciğer dokusunda klinik kuşku belirtilmediğinden mantar kültürü istenmemiştir. Kuşkulu, özellikle pnömoni ol-

gularında erken tanı ve tedavi sağlanabilir. Enfeksiyon bazı olgularda primer kutanöz lezyon olarak görülmektedir (7,10).

Mukormikozisten ayırıcı tanı morfoloji ve kültür ile yapılır. Aspergillus düzenli septalı, paralel branşlı 45 derece açılı dallanma gösterirken, zigomycet kalın, irregüler hifli, dik açılı dallanma içerir (4,5). Aspergillus klinik tanısında nonspesifik bulgulara ek olarak radyolojisinde tek veya multifokal yama şeklinde dansite veya nodül görülebilir (4,6). Literatürde: familial eritrofağositik sendrom, Fankoni aplastik anemisi, subakut kombine immün yetmezlik gibi spesifik hastalık zemini bildirilen olgular vardır (10). Olgumuzda hastalığa zemin hazırlayan medikal durum olarak intravenöz antibiyoterapi ile aile anemnezi göz önüne alınarak bazı morfolojik immün yetmezlik bulguları söylenebilir. Ancak bu yönde kliniği destekleyecek laboratuvar çalışmaları (hipogammaglobulinemi, lenfopeni vb) yapılmamıştır.

İmmüsuprese hastalarda nekropside İA sıklığı %10,7 oranındadır. Bunların birçoğunda (%25) akciğerler dışında hematojen yayılım sıklıkla beyinde görülmektedir (3,4). Yüksek riskli çocuklarda sistemik antifungal tedaviye rağmen İA mortalitesi yüksektir (yeni doğanlarda %15) (10,11). Bu enfeksiyonlardan korunmak için yeni stratejilere gereksinim vardır.

Aspergillus erişkindekine benzer şekilde pediatrik olgularda;

- 1- Tanı güçlüğüne bağlı olarak spesifik tedavide gecikme,
- 2- Kötü seyir ve koruyucu stratejilere gereksinim,
- 3- Kutanöz giriş sıklığı (uzamış yoğun bakım ve intravenöz uygulamalar),
- 4- Hastalığa zemin hazırlayan medikal özellikler göstermektedir.

Aspergillus, çoğunlukla nekropside tanılabilmekte, insidansı ve önemi bu yolla aydınlatılabilmektedir. Olgumuzdakine benzer anamnezi olan riskli yenidoğanlarda etyolojik faktörlerin saptanabilmesi için klinik ve laboratuvar çalışmalarının derinleştirilmesi ve İA yönünden de sorgulanması akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Addis B. Pulmonary mycotic disease. In Hasleton PS (ed): Spencer's Pathology of the Lung. Philadelphia: McGraw-Hill, 1996, 257-304.
2. Aronoff SC. Aspergillosis. In Behrman RE (ed): Kliegman RM, Amin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996 242-244.
3. Boon AP, O'Brien D, Adams DH. 10 year review of invasive aspergillosis detected of necropsy. J Clin Pathol 44: 452-454, 1991.
4. Chandler FW, Watts JC. Fungal diseases. In Damjanov I, Linder J (ed): Anderson's Pathology. Mosby-Year Book, 1996, 251-284.
5. Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitoichi M. Atlas of Pulmonary Surgical Pathology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
6. Orr DP, Myerowitz RL, Dubois PJ. Patho-Radiologic correlation of invasive pulmonary aspergillosis in the compromised host. Cancer 41: 2028-2039, 1978.
7. Phine WD, Arvin AM, David MD, Stevenson K. Neonatal aspergillosis. A case report and review of the literature. Cin Pediatr 25: 400-403, 1986.
8. Samuelson J, Lichtenberg FV. Aspergillosis (infectious disease). In By Cotran RS (ed): Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994, 355-356.
9. Stocker JT, Dehner LP. Pediatric Pathology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992.
10. Walmsley S, Devi S, King S, et al. Invasive Aspergillus infections in a pediatric hospital: A ten year review. Pediatr Infect Dis J 12: 673-682, 1993.
11. Wigglesworth JS, Singer DB. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991.